围产期奶牛炎症反应及其与免疫和能量代谢的关系

弓 剑 晓 敏

（内蒙古师范大学生命科学与技术学院，呼和浩特 010022）

摘 要：炎症是由于机体受到病原微生物刺激或代谢功能改变而引发的一种免疫反应。病原微生物的刺激会引发急性炎症反应，在正常情况下，急性炎症通过激活免疫系统可有效清除病原微生物，并从炎症状态自我恢复到正常状态。与急性炎症不同的是，亚急性炎症的引发往往与机体组织代谢功能的改变有关，亚急性炎症一旦产生，很难自我恢复。对于围产期奶牛，特别是产后几周内，由于机体生理状况和物质代谢的剧烈变化以及免疫功能的改变，炎症反应，特别是亚急性炎症的发生往往比较普遍，大大提高了该阶段各种感染性和代谢性疾病的发病风险。了解围产期奶牛炎症反应的发生，以及免疫和物质代谢如何相互作用影响炎症反应，对于提早采取措施控制产后疾病的发生以及改善围产期奶牛健康具有重要的理论和现实意义。鉴此，本文综述了围产期奶牛炎症反应的发生及其与免疫和能量代谢的关系。

关键词：奶牛；围产期；炎症；免疫；能量代谢

中文分类号：S823

在奶牛的整个生产周期中，围产期（产前 3 周到产后 3 周）是一个特殊的生理时期。这一时期奶牛的健康问题一直以来是制约和影响奶牛养殖业和乳品加工业健康发展的首要因素。据统计，大约 75%的疾病（包括感染性疾病和代谢性疾病）发生在围产期，特别是产犊后的第 1 个月内[1]。过去，人们常把感染性疾病和代谢性疾病看作是独立的事件，之间没有必然的联系，事实上，泌乳早期奶牛疾病的发生往往不止一个。例如，患有酮病的奶牛与健康奶牛相比，患乳房炎的几率提高 2 倍[2]；产后胎衣不下大大提高了奶牛患乳房炎的风险[3]。从炎症反应的角度讲，无论是代谢性疾病还是感染性疾病，均表现为不同程度的炎症反应。病原微生物侵染往往会引发急性炎症反应，当免疫功能正常时，机体通过急性炎症反应可以有效清除病原微生物，并从炎症状态自我恢复到正常状

收稿日期：2016-03-22

基金项目：国家自然科学基金（31560644）；内蒙古自然科学基金（2015MS0367）；引进高层次人才科研启动经费项目（2015YJRC005）

作者简介：弓 剑（1975－），男，内蒙古凉城人，讲师，博士，主要从事反刍动物微量元素营养与饲料资源开发利用研究。E-mail： gongjian3021@sina.com

态。而代谢应激会引发亚急性炎症反应，亚急性炎症产生后很难自我恢复。围产期奶牛，特别是早期泌乳阶段的奶牛，炎症反应的发生往往比较普遍，而且往往表现为自我恢复速度慢或难以自我恢复，因而大大提高了该阶段感染性（乳房炎、子宫炎）和代谢性疾病（脂肪肝、酮病、胎衣不下）的发病风险。目前，关于围产期奶牛炎症反应的发生原因还不是完全明白，围产期奶牛免疫功能的障碍、营养物质代谢的剧烈变化引起的代谢应激和氧化应激可能是主要的诱因[4]。本文就围产期奶牛炎症反应的发生及其与免疫和能量代谢的关系作一综述。

1 围产期奶牛急性炎症及其与免疫的关系

1.1 急性炎症

当机体受到病原微生物入侵时，免疫细胞中一些与炎症相关的调节物质的基因表达和释放明显提高[5]。典型的炎症调节物质包括细胞因子、趋化因子、黏附分子、类花生酸以及一些血浆蛋白。这些分子形成复杂的调控网络，通过提高向受感染组织的血流量、增强免疫细胞的活化以及向受感染组织的趋化性迁移，实现对病原微生物的清除[6]。这种由于病原微生物刺激而引起的炎症反应通常为急性反应，如果不能及时控制，往往会引发发热、红肿、疼痛、心率加快、采食量降低等全身性的炎症反应症状。

1.2 急性炎症与免疫的关系

对于奶牛而言，与经典的炎症反应相关的疾病首先是乳房炎。尽管关于如何控制和预防奶牛乳房炎的发生已取得了显著的成效，但乳房炎仍然是制约和影响奶牛养殖业和乳品加工业健康发展的主要因素。乳房炎是奶牛乳腺组织受到病原微生物侵染并积累而引发的一种炎症反应，在早期泌乳阶段发病率较高[7]。如果乳腺组织被革兰氏阴性细菌侵染，则细菌外膜会释放一种叫脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）的细菌毒素[8]，LPS 可诱导细胞分泌肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor α，TNFα）、白细胞介素（interleukin，IL）-1β、IL-6 等促炎细胞因子，促炎细胞因子的大量产生引起淋巴细胞（主要是中性粒细胞）向受感染部位迅速迁移[9]，当到达侵染部位后，中性粒细胞被激活并释放活性氧、活性氮、蛋白酶等杀菌物质，从而实现对病原微生物的清除。

急性炎症反应激活免疫系统能否有效清除病原微生物取决于免疫功能是否正常，而免疫功能正常与否又决定着受感染组织能否从炎症状态恢复到正常状态。当机体的免疫功能正常时，对病原微生物的清除效率高，从炎症状态向正常状态的恢复速度就快；相反，当机体的免疫功能低下时，炎症反应的持续时间和强度就会加大，很可能难以自我恢复到正常状态。因此，对于经典的炎症反应，

并不是如何完全避免其发生，而是如何通过提高免疫功能（即提高免疫细胞的杀菌能力）降低炎症反应的持续时间，提高从炎症状态向正常状态的恢复速度[10]。遗憾的是，围产期奶牛的免疫系统通常处于抑制状态，因而大大提高了乳房炎的发病风险。围产期奶牛免疫抑制一方面表现为免疫细胞对病原微生物刺激的敏感度和反应性降低。研究发现，与泌乳中期相比，早期泌乳阶段奶牛的乳腺组织对低剂量的 LPS 灌注无明显反应，而乳腺中细菌的增长速度和浓度却持续增高，当加大灌注剂量时，奶牛的体温、初乳中促炎细胞因子的含量明显提高，同时伴有乳腺组织中大肠杆菌含量的明显提高[11-12]。另一方面表现为免疫细胞功能降低。研究表明，与泌乳中期和产前 12 d 相比，产后 7 d 奶牛外周血中性粒细胞胞内、胞外以及总活性氧的含量明显降低[13]，提示中性粒细胞的杀菌能力降低，而且产后外周血中性粒细胞的趋化活性和黏附分子的基因表达也显著降低[12]，提示中性粒细胞的趋化性迁移能力也降低。

2 围产期奶牛亚急性炎症及其与能量代谢的关系

2.1 亚急性炎症

与经典的急性炎症反应相比，亚急性炎症反应相对比较温和，虽然也表现为促炎细胞因子等炎症调节物质的提高，但提高幅度相对较小，而且炎症反应通常局限在特定的组织。对肥胖病人的研究发现，亚急性炎症反应的发生与组织能量代谢功能发生改变有关，通常也被称为代谢性炎症[14]。尽管亚急性炎症反应相对比较温和，但往往会持续存在，而持续存在的炎症状态又会破坏代谢平衡，进一步加重代谢应激[15]。

2.2 亚急性炎症与能量代谢的关系

围产期奶牛，特别是从怀孕末期到早期泌乳阶段，亚急性炎症的发生往往比较普遍。研究表明，产后奶牛血清中结合珠蛋白（一种炎症指示剂）的含量明显提高，进一步的研究发现，产后肝脏和脂肪组织中结合珠蛋白的 mRNA 和蛋白表达量也明显提高[16]。而且，在没有病原微生物侵染的情况下，这种炎症反应在产后也会发生[17]。更直接的证据表明，患有轻度或重度脂肪肝（体脂大量分解所致）的奶牛血清淀粉样 A 蛋白、结合珠蛋白、促炎细胞因子 TNFα 的含量显著提高，而且产前血清 TNFα 含量与产后肝脏脂肪含量具有显著的正相关关系[18-19]。

尽管关于围产期奶牛亚急性炎症的产生原因还不是很清楚，但在围产期，特别是早期泌乳阶段，奶牛对能量的需要量急剧增加，而此时干物质采食量却不能同步提高，因此，机体不得不通过脂肪动员以满足产奶对能量的需要，由此而引发的能量代谢应激可能是围产期奶牛亚急性炎症产生的主

要原因。此外，由对肥胖病人的研究提示，奶牛在围产期由于能量代谢应激诱导产生的亚急性炎症也可能反馈性地加重代谢应激。

2.2.1 脂肪动员导致血液中非酯化脂肪酸（non-esterified fatty acids，NEFA）的组成改变进而引发亚急性炎症

由于产后脂肪动员活动的加强，奶牛血液中 NEFA 的含量明显提高，脂肪酸的组成也发生了改变，可能是引发围产期奶牛亚急性炎症反应的原因[4]。研究表明，产后奶牛血液中 NEFA 的组成与肥胖病人血液中 NEFA 的组成极其相似[20]。而肥胖病人的脂肪组织处于持续的亚急性炎症状态，这是不争的事实。产后奶牛血液中 NEFA 中饱和脂肪酸（棕榈酸、硬脂酸）和单不饱和油酸的比例明显提高，而二十碳五烯酸（eicosapentaenoic acid，EPA）、二十二碳六烯酸（docosahexaenoic acid，DHA）等 ω-3 多不饱和脂肪酸的比例显著降低，血液中 NEFA 组成反映着参与炎症反应的免疫细胞的脂肪酸组成，因而也必然会影响到炎症反应[20]。例如，细菌毒素 LPS 可以与参与炎症反应的免疫细胞的 Toll 样受体 4（toll-like receptor 4，TLR4）结合，结合后激活其下游的核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路，进而启动促炎细胞因子的基因表达。一些脂肪酸，如月桂酸、棕榈酸和油酸，可通过与 TLR4 相互作用激活 NF-κB 信号通路[21]，而 EPA 和 DHA 可通过与 TLR4 相互作用抑制 NF-κB 信号通路的活化[22]。过氧化物酶体增殖物激活受体（peroxisome proliferator-activated receptors，PPAR）是核激素受体家族中的配体激活受体，许多脂肪酸是该类受体的配体。α-亚麻酸和 DHA 与该受体结合后可下调炎症反应，而棕榈酸和硬脂酸与该受体结合后可通过激活 NF-κB 信号通路增强炎症反应[23]。上述研究表明，血液中 NEFA 组成的改变确实会影响炎症反应，然而，针对围产期奶牛，相关的研究极其罕见。Contreras 等[20]对牛血管内皮细胞的体外培养研究发现，添加类似于围产期奶牛血液中 NEFA 含量和组成的脂肪酸混合物，细胞中促炎细胞因子的基因表达显著提高，而提高混合物中 ω-3 多不饱和脂肪酸的含量可明显减缓促炎反应，究其原因，可能与脂肪酸衍生生成的脂质素（oxylipids）的不同有关。ω-3 脂肪酸可衍生生成保护素（protectins）和消退素（resolvins）2 类脂质素，具有很强的抗炎和炎症修复活性，而 ω-6 脂肪酸则衍生产生前列腺素、白三烯、血栓素等脂质素，具有很强的促炎活性[24]。

2.2.2 脂肪动员导致血液中 NEFA 的积累进而引发亚急性炎症

脂肪动员导致的血液中 NEFA 的积累与亚急性炎症的引发并无直接的关系，但过量 NEFA 在被氧化利用的过程中极易形成脂质氢过氧化物，同时也伴有活性氧的生成。例如，从细胞膜磷脂池中

释放出来的花生四烯酸（ω-6 多不饱和脂肪酸）在脂氧合酶的氧化催化下可生成过氧羟基二十碳四烯酸等脂质过氧化物（liydroperoxyeicosatetraenoic acids，HPETE，依据氧化碳位的不同，HPETE 可分为 5-，12-和 15-HPETE）[25]，在脂质过氧化过程中同时也产生了大量的超氧阴离子[26]。大量活性氧以及脂质氢过氧化物的生成可诱导机体产生氧化应激，进而引发炎症反应。此外，血液中 NEFA 的积累增加了肝脏的代谢负荷，进而引起肝脏中脂肪的积累和血液中 β-羟丁酸含量的提高，β-羟丁酸可通过提高诱导型一氧化氮合酶活性以及一氧化氮等活性氮的生成诱导氧化应激产生，进而引发炎症反应[27]。氧化应激一方面通过激活 NF-κB 信号通路增强炎症反应，另一方面通过激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路诱导炎症反应，关于这方面的报道较多，详细可参考 Mittal 等[28]的综述文章，这里不再详述。

2.2.3 持续的亚急性炎症反馈性地加强脂肪动员进而加重代谢应激

研究表明，产前最后 2 周口服低剂量的干扰素-α 显著提高了产后奶牛血浆中炎症指示剂结合珠蛋白的含量以及 NEFA 和 β-羟丁酸的含量[29]；连续 7 d 皮下注射低剂量的 TNFα 显著提高了泌乳末期奶牛肝脏中 *TNFα* 的 mRNA 及其蛋白表达量以及甘油三酯的含量[30]；近年的研究表明，在泌乳第 1 周连续 7 d 皮下注射低剂量的 TNFα 显著提高了血浆中结合珠蛋白的含量，尽管 TNFα 注射对血浆 NEFA 和 β-羟丁酸的含量无显著影响，但注射组与对照组相比，奶牛酮病的发生率提高了 3 倍[15]。上述研究暗示，亚急性炎症确实诱导并加重了代谢应激。究其原因，可能与炎症诱导了胰岛素耐受有关。正常情况下，当能量需要量提高时，血液中葡萄糖的含量降低，随之胰岛素的分泌降低，血液中胰岛素含量的降低会刺激脂肪分解，进而提高血液中 NEFA 的含量，而 NEFA 含量的提高作为一种信号会反馈性地刺激胰岛素分泌，从而降低脂肪的分解。当胰岛素功能正常时，通过这种反馈调节，血液中 NEFA 的含量不会升太高，而且能够被肝脏完全氧化利用。然而，围产期奶牛由于脂肪的大量动员，NEFA 的生成速度往往超过了肝脏的利用能力，血液中 NEFA 呈持续的积累状态，这种状态引发了亚急性炎症反应。炎症信号可直接诱导胰岛素耐受，主要是由于免疫活动加强，竞争用于维持产奶和正常生理功能的葡萄糖供应所致[31]。胰岛素耐受进一步加强了脂肪动员，进而加重了代谢应激[32]。极其有限的研究表明，产后奶牛血液中 TNFα 的含量与胰岛素的含量呈显著的负相关关系，而与血液中 NEFA 的含量呈显著的正相关关系[19]。胰岛素的分泌依赖于胰岛素受体底物（insulin receptor substrate，IRS）酪氨酸残基的磷酸化[33]，促炎细胞因子，如 TNFα、IL-1β、IL-6、干扰素γ等，可以使 IRS 发生磷酸化，但作用部位不是酪氨酸，而是丝氨酸，IRS 丝氨酸的磷

酸化会抑制酪氨酸磷酸化，导致 IRS 与胰岛素受体的结合松散以及激活下游底物的能力下降，从而减弱了胰岛素信号传导，引发胰岛素耐受[34]。

3 小 结

适度的炎症可以保护奶牛免受病原体感染和组织损伤，也有利于适应特定时期内奶牛生理状况和物质代谢的变化。但是，如果这种炎症状态不可修复的话，则会对机体造成破坏性的后果。围产期奶牛由于免疫功能的障碍以及能量代谢紊乱，往往呈现一种不可修复的持续的炎症状态，这种炎症状态大大提高了各种代谢性和感染性疾病的发病风险。生产实践中，应该从提高围产期奶牛免疫功能和调节能量代谢平衡入手，使得围产期奶牛这种不可避免的炎症反应朝着有利于奶牛健康和生产的方向发展，或至少降低其对奶牛健康和生产的不利影响。

参考文献：

[1] LEBLANC S J,LISSEMORE K D,KELTON D F,et al.Major advances in disease prevention in dairy cattle[J].Journal of Dairy Science,2006,89(4):1267–1279.

[2] OLTENACU P A,EKESBO I.Epidemiological study of clinical mastitis in dairy cattle[J].Veterinary Research,1994,25(2/3):208–212.

[3] EMANUELSON U,OLTENACU P A,GRÖHN Y T.Nonlinear mixed model analyses of five production disorders of dairy cattle[J].Journal of Dairy Science,1993,76(9):2765–2772.

[4] SORDILLO L M,RAPHAEL W.Significance of metabolic stress,lipid mobilization,and inflammation on transition cow disorders[J].Veterinary Clinics of North America:Food Animal Practice,2013,29:267–278.

[5] NEWTON K,DIXIT V M.Signaling in innate immunity and inflammation[J].Cold Spring Harbor Perspectives in Biology,2012,4(3):a006049.

[6] DANTZER R,KELLEY K W.Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior[J].Brain,Behavior,and Immunity,2007,21(2):153–160.

[7] BANNERMAN D D,RINALDI M,VINYARD B T,et al.Effects of intramammary infusion of cis-urocanic acid on mastitis-associated inflammation and tissue injury in dairy cows[J].American Journal of Veterinary Research,2009,70(3):373–382.

[8] HOGAN J,SMITH K L.Coliform mastitis[J].Veterinary Research,2003,34:507–519.

[9] SCHUKKEN Y H,GUNTHER J,FITZPATRICK J,et al.Host-response patterns of intramammary infections in dairy cows[J].Veterinary Immunology and Immunopathology,2011,144(3/4):270–289.

[10] MEDZHITOV R.Review article origin and physiological roles of inflammation[J].Nature,2008,454(7203):428–435.

[11] GROMMERS F J,VAN DE GEER D,VAN DER VLIET H,et al.Polymorphonuclear leucocyte function:relationship between induced migration into the bovine mammary gland and in vitro cell activity[J].Veterinary Immunology and Immunopathology,1989,23(1/2):75–83.

[12] SHUSTER D E,LEE E K,KEHRLI M E,Jr.Bacterial growth,inflammatory cytokine production,and neutrophil recruitment during coliform mastitis in cows within ten days after calving,compared with cows at midlactation[J].American Journal of Veterinary Research,1996,57(11):1569–1575.

[13] DOSOGNE H,VANGROENWEGHE F,BARRIO B,et al.Decreased number and bactericidal activity against Staphylococcus aureus of the resident cells in milk of dairy cows during early lactation[J].The Journal of Dairy Research,2001,68(1):539–549.

[14] HOTAMISLIGIL G S,ERBAY E.Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases[J].Nature Reviews Immunology,2008,8(12):923–934.

[15] YUAN K.Metabolic inflammation and immunomodulation in dairy cows[D].Ph.D.Thesis.Kansas:Kansas State University,2014:7–56.

[16] SAREMI B,AL-DAWOOD A,WINAND S,et al.Bovine haptoglobin as an adipokine:serum concentrations and tissue expression in dairy cows receiving a conjugated linoleic acids supplement throughout lactation[J].Veterinary Immunology and Immunopathology,2012,146(3/4):201–211.

[17] BERTONI G,TREVISI E,HAN X,et al.Effects of inflammatory conditions on liver activity in puerperium period and consequences for performance in dairy cows[J].Journal of Dairy Science,2008,91(9):3300–3310.

[18] AMETAJ B N,BRADFORD B J,BOBE G,et al.Strong relationships between mediators of the acute phase response and fatty liver in dairy cows[J].Canadian Journal of Animal Science,2005,85(2):165–175.

[19] OHTSUKA H,KOIWA M,HATSUGAYA A,et al.Relationship between serum TNF activity and

insulin resistance in dairy cows affected with naturally occurring fatty liver[J].Journal of Veterinary Medical Science,2001,63(9):1021–1025.

[20] CONTRERAS G A,O'BOYLE N J,HERDT T H,et al.Lipomobilization in periparturient dairy cows influences the composition of plasma nonesterified fatty acids and leukocyte phospholipid fatty acids[J].Journal of Dairy Science,2010,93(6):2508–2516.

[21] LEE J Y,SOHN K H,RHEE S H,et al.Saturated fatty acids,but not unsaturated fatty acids,induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through Toll-like receptor 4[J].The Journal of Biological Chemistry,2001,276(20):16683–16689.

[22] LEE J Y,PLAKIDAS A,LEE W H,et al.Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids:preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids[J].The Journal of Lipid Research,2003,44(3):479–486.

[23] DE HEREDIA F P,GÓMEZ-MARTÍNEZ S,MARCOS A.Obesity,inflammation and the immune system[J].Proceedings of the Nutrition Society,2012,71(2):332–338.

[24] SERHAN C N.Systems approach to inflammation resolution:identification of novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators[J].Journal of Thrombosis and Haemostasis,2009,7(Suppl.1):44–48.

[25] ASTUDILLO A M,BALGOMA D,BALBOA M A,et al.Dynamics of arachidonic acid mobilization by inflammatory cells[J].Biochimica et Biophysica Acta BBA:Molecular and Cell Biology of Lipids,2012,1821(2):249–256.

[26] RAPHAEL W,SORDILLO L M.Dietary Polyunsaturated Fatty Acids and Inflammation:the role of phospholipid biosynthesis[J].International Journal of Molecular Sciences,2013,14(10):21167–21188.

[27] SHI X,LI X,LI D,et al.β-hydroxybutyrate activates the NF-κB signaling pathway to promote the expression of pro-inflammatory factors in calf hepatocytes[J].Cellular Physiology and Biochemistry,2014,33(4):920–932.

[28] MITTAL M,SIDDIQUI M R,TRAN K,et al.Reactive oxygen species in inflammation and tissue injury[J].Antioxidants & Redox Signaling,2014,20(7):1126–1167.

[29] TREVISI E,AMADORI M,BAKUDILA A M,et al.Metabolic changes in dairy cows induced by

oral,low-dose interferon-alpha treatment[J].Journal of Animal Science,2009,87(9):3020–3029.

[30] BRADFORD B J,MAMEDOVA L K,MINTON J E,et al.Daily injection of tumor necrosis factor-α increases hepatic triglycerides and alters transcript abundance of metabolic genes in lactating dairy cattle[J].The Journal of Nutrition,2009,139(8):1451–1456.

[31] ODEGAARD J I,CHAWLA A.Leukocyte set points in metabolic disease[J].F1000 Biology Reports,2012,4:13.

[32] ZACHUT M,HONIG H,STRIEM S,et al.Periparturient dairy cows do not exhibit hepatic insulin resistance,yet adipose-specific insulin resistance occurs in cows prone to high weight loss[J].Journal of Dairy Science,2013,96(9):5656–5669.

[33] BODEN G.Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver[J].Current Diabetes Reports,2006,6(3):177–181.

[34] LE MARCHAND-BRUSTEL Y,GUAL P,GRÉMEAUX T,et al.Fatty acid-induced insulin resistance:role of insulin receptor substrate 1 serine phosphorylation in the retroregulation of insulin signalling[J].Biochemical Society Transactions,2003,31(6):1152–1156.

Inflammation in Periparturient Dairy Cows and Its Relationship with Immunity and Energy Metabolism

GONG Jian   XIAO Min

(College of Life Science and Technology, Inner Mongolia Normal University, Huhhot 010022, *China)*

Abstract: Inflammation is an immune response induced by microbial infection or metabolic disorders. Acute inflammation is initiated by microbial infection. Normally, acute inflammatory can effectively eliminate microbial pathogen by active immune system, and the body can self-recover to normal from inflammation. Unlike acute inflammation, subacute inflammation is associated with metabolic disorders in tissue and leads to an unresolved tissue inflammatory state. With the physiological stress and metabolic and immune changes, inflammation, especially subacute inflammation, is common in cows during the perinatal period, especially in the first few weeks at postpartum period. This may results in the increased incidence of both metabolic and infectious diseases at this time. Therefore, better understandings of inflammation occurrence and how immunity and nutrient metabolism interact to influence inflammation

Author, GONG Jian, lecturer, E-mail: gongjian3021@sina.com   (责任编辑　王智航)

will facilitate the development of control strategies early enough to decrease postpartum incidence of diseases and improve transition cow health. This paper provided a brief overview of inflammation in periparturient cows and its relationship with immunity and energy metabolism.

Key words: dairy cows; periparturient period; inflammation; immunity; energy metabolism